

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 533 222**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **82 15975**

(51) Int Cl³ : C 08 G 69/10; B 01 F 17/52.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22 septembre 1982.

(30) Priorité

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 12 du 23 mars 1984.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : **CENTRE NATIONAL DE LA RE-
CHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS).** — FR.

(72) Inventeur(s) : **Bernard René Maurice Gallot et André
Douy.**

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : **Harlé et Phélip.**

(54) **Copolymères peptidiques amphipatiques, leur obtention et leur application comme émulsifiants.**

(57) Les copolymères peptidiques selon l'invention sont amphi-
patiques et se présentent sous une forme biséquencée com-
prenant une séquence polypeptidique hydrophobe et une sé-
quence polypeptidique hydrophile.

Ils permettent de former des émulsions et des microémul-
sions de milieux non miscibles.

FR 2 533 222 - A1

La présente invention concerne la synthèse de copolymères peptidiques et l'application de ceux-ci à la réalisation d'émulsions stables, et plus particulièrement de microémulsions.

5 Les microémulsions sont des dispersions colloïdales formées de gouttelettes d'huile dans l'eau (en abrégé H/E) ou d'eau dans l'huile (en abrégé E/H) ayant des diamètres allant de 8 à 80 nm environ. Elles sont transparentes, ou tout au moins translucides et stables vis-à-vis des con-
10 traintes mécaniques.

Pour obtenir des microémulsions de deux solvants non miscibles avec des tensioactifs (agents de surface) classiques, il faut ajouter un quatrième composant appelé co-tensioactif (ou co-agent de surface), qui est généralement choisi
15 si parmi les alcools ou les amines de longueur de chaîne moyenne.

De même pour obtenir des microémulsions en utilisant comme agents de surface des copolymères séquencés ou greffés classiques (tels que des copolymères polystyrène-polyvinylpyridine, polyisoprène-polyvinylpyridine, polystyrène-polyoxyéthylène, etc...), il faut utiliser des quantités importantes de copolymère (soit entre 5 et 20 % environ en
20 poids par rapport au poids total des milieux non miscibles à émulsifier) et des quantités de co-agent de surface (alcools ou amines) très importantes (soit 30 à 60 % environ en poids par rapport au poids total des milieux non miscibles à émulsifier); la quantité de co-agent de surface ne peut être diminuée que si, en compensation, la quantité de copolymère introduite est augmentée.

30 On a maintenant trouvé, au contraire, que des copolymères amphipatiques possédant deux séquences polypeptidiques permettent d'obtenir de telles émulsions sans addition de co-agent de surface et/ou pour des concentrations en copolymère très faibles, en pratique comprises entre 0,5 et 1 %
35 environ, sans que cela soit limitatif.

L'invention a pour premier objet les copolymères susdits, qui sont nouveaux en eux-mêmes à la connaissance de la demanderesse.

Les copolymères selon l'invention sont des copoly-

mères peptidiques, caractérisés en ce qu'ils sont amphipatiques et se présentent sous une forme biséquencée comprenant une séquence polypeptidique hydrophobe et une séquence polypeptidique hydrophile.

5 Ces copolymères ont avantageusement des séquences respectivement hydrophile et hydrophobe qui ne sont pas contaminées par une insertion de molécules du monomère de l'autre séquence.

Ils peuvent en outre être caractérisés comme présentant une faible polydispersité tant en masse qu'en composition.

De préférence, ces polymères présentent une séquence hydrophobe ayant un degré de polymérisation d'au moins 15 à 20 unités monomères environ. Bien qu'il ne semble pas y avoir de valeur avantageuse comparable pour la séquence hydrophile, il est compréhensible qu'il convient de respecter un certain équilibre entre les deux séquences respectivement hydrophile et hydrophobe pour ne pas porter atteinte au caractère amphipatique du copolypeptide. En pratique, il est apparu qu'un écart entre les degrés de polymérisation (DP) respectifs des deux séquences assez important pour que l'un ou l'autre des deux types d'émulsions possibles soit obtenu est possible.

Les acides aminés (de configuration l ou d, l) rentrent dans la constitution de chaque séquence des copolypeptides selon l'invention peuvent être choisis parmi l'un quelconque des acides aminés connus, naturels ou modifiés et avantageusement parmi ceux donnant un polypeptide soluble.

Les séquences hydrophobes peuvent résulter de la polymérisation de l'un quelconque des acides aminés connus comme donnant des polymères hydrophobes, ce qui exclut notamment la sarcosine.

Les séquences hydrophiles peuvent résulter soit de la polymérisation d'un acide aminé donnant un polymère hydrophile, comme la sarcosine, soit d'un traitement ultérieur approprié de la séquence hydrophobe correspondante préalablement préparée, c'est-à-dire en pratique d'un déblocage de la chaîne latérale des unités monomères peptidiques de cette séquence hydrophobe.

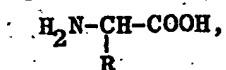
L'invention a également pour objet un procédé de préparation de tels copolymères peptidiques, présentant deux séquences différentes, selon lequel on polymérise d'abord, en présence d'un initiateur de type amine primaire ou secondaire, le N-carboxy-anhydride de l'acide aminé de l'une des séquences, on élimine le N-carboxy-anhydride non polymérisé, on ajoute au polymère du premier acide aminé ainsi formé le N-carboxy-anhydride du second acide aminé, qui correspond à la seconde séquence ou à la forme hydrophobe de celle-ci et qu'on copolymérise, et si nécessaire on élimine les homopolymères éventuels et/ou on débloque la chaîne latérale de l'une des séquences hydrophobes pour la rendre hydrophile.

Dans une variante qui repose sur la mise en œuvre de sarcosine en tant que l'un des acides aminés, on évite l'étape optionnelle de déblocage de chaîne latérale des unités peptidiques du polypeptide correspondant, étant donné que la séquence de polysarcosine qui en résulte est directement hydrophile.

Il n'est pas inutile de rappeler qu'un polymère (ou macromolécule) est formé par l'enchaînement de petites molécules, ou monomères, liées entre elles par des liaisons généralement covalentes. La masse moléculaire d'un polymère peut varier entre quelques centaines et plusieurs millions.

Le copolymère le plus simple, à savoir le copolymère biséquentiel AB, est une macromolécule formée de deux parties de nature chimiques différentes : un homopolymère A résultant de la répétition d'un grand nombre de motifs monomères a et un homopolymère B résultant de la répétition d'un grand nombre de motifs monomères b; ces deux homopolymères sont réunis à l'une de leurs extrémités par une liaison chimique pour former le copolymère AB.

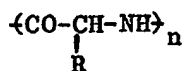
Dans le cas des polypeptides, le monomère est un acide aminé de formule générale :



35

où R est un groupe caractéristique de l'acide aminé concerné (voir tableau I plus loin); R est appelé chaîne latérale dans les polypeptides dérivant de ces acides aminés et répondant à la formule générale :

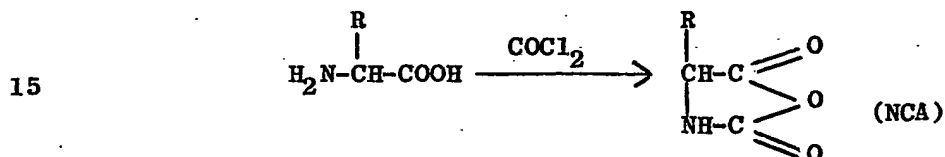
4.



où les groupes R des différentes unités peptidiques peuvent être identiques ou différents.

5 Les formules chimiques des différentes chaînes latérales des séquences des copolymères selon l'invention et les dénominations abrégées des séquences correspondantes sont rassemblées dans le tableau I.

Dans la synthèse des polypeptides, le monomère u-
10 tilisé n'est pas l'acide aminé, mais son dérivé cyclique, le N-carboxy-anhydride d'acide-amino (en abrégé NCA), obtenu par action du phosgène sur l'acide-amino :



Dans la pratique, on prépare les NCA dans le THF, en faisant réagir sur le monomère une solution de phosgène
20 dans le THF. Cette méthode est une modification de la méthode de Fuller, Verlander et Goodman (Biopolymers, 15, 1869, (1976)), selon laquelle le solvant du phosgène est le benzène.

Lorsque les groupes R comportent des groupes pouvant interférer dans la formation de ces NCA (essentiellement
25 des groupes NH_2 ou COOH), il convient de les bloquer préalablement. Selon les propriétés souhaitées pour les copolymères finaux, on peut conserver ces fonctions bloquées ou les débloquent une fois la copolymérisation effectuée.

La synthèse selon l'invention des copolymères pos-
30 sédant deux séquences polypeptidiques repose sur le procédé décrit plus haut. De façon plus précise, la mise en oeuvre pratique de ce procédé se fait comme suit, pour l'essentiel : On polymérise successivement les NCA des deux acides-amino. Pour ce faire, on effectue d'abord la polymérisation du NCA
35 du premier acide-amino en présence d'un initiateur, et, si on le désire, on suit la polymérisation par conductimétrie; on élimine les traces de NCA du premier acide-amino qui n'a pas polymérisé et on ajoute ensuite le NCA du second acide-amino, dont on suit la polymérisation par conductimétrie, si on le

désire. A l'exception du cas où l'une des deux séquences polymères est une séquence de polysarcosine (qui est directement hydrophile), on obtient ainsi des copolymères possédant deux séquences polypeptidiques hydrophobes; ensuite une sé-
 5 quence polypeptidique hydrophile est formée à partir de l'une quelconque des deux séquences polypeptidiques hydrophobes, par déblocage sélectif de la chaîne latérale de la séquence homopolymère correspondante.

Des formes plus particulières de réalisation de ce
 10 procédé selon l'invention sont décrites ci-après, à titre d'exemples non limitatifs :

A) Synthèse de copolymères possédant deux séquences hydrophobes.

La polymérisation est réalisée en solution dans le
 15 DMF, à température ambiante et avec l'hexylamine comme initiateur. Le cinétique de polymérisation est suivie par conductimétrie; dans le cas où le NCA de glutamate de benzyle constitue l'un des monomères, on le polymérise toujours en second pour éviter d'éventuelles cyclisations parasites. Le
 20 copolymère est précipité et lavé, et les éventuels homopolymères sont éliminés par extraction sélective.

On a ainsi synthétisé quatre types de copolymères :

- copolymères poly(trifluoroacétyl-lysine)-poly-glutamate de benzyle) (KtEb),
- 25 - copolymère poly (carbobenzoxylysine)-poly(glutamate de benzyle) (KcEb),
- copolymère poly(phénylalanine)-poly(glutamate de benzyle) (FEb),
- copolymère poly(phénylalanine)-poly(trifluoroacétyllysine) (F. Kt).
- 30

Par la même méthode on peut synthétiser des copolymères :

- polyalanine-polytrifluoroacétyllysine (A. Kt),
- polyméthionine-polytrifluoroacétyllysine (M.Kt),
- 35 - polyalanine-poly(glutamate de benzyle) (A. Eb),
- polyméthionine-poly(glutamate de benzyle) (M.Eb),
- polyalanine-poly(aspartate de benzyle) (A.Db),
- polyméthionine-poly(aspartate de benzyle) (M.Db).

B) Synthèse des copolymères possédant une séquence hydrophobe

et une séquence hydrophile.

1) Copolymères poly(L-lysine)-poly(L-glutamate de benzyle) : KEb.

On a préparé des copolymères KEb de différentes compositions (voir tableau II plus loin) à partir de copolymères KtEb par une modification de la méthode de Sela, Arnow et Jacobson (décrite dans Biopolymers, 1, 517 (1963)) : on a traité des copolymères KtEb en solution dans le THF d'abord par une solution de pipéridine dans le THF, puis par une solution de pipéridine dans l'eau.

Par la même méthode, on obtient : à partir des copolymères A.Kt des copolymères polyalanine-polylysine (A.K), à partir des copolymères M.Kt des copolymères polyméthionine-polylysine (M.K.) et à partir des copolymères Kt.F des copolymères polylysine-polyphénylalanine (K.F.).

2) Copolymères poly(carbobenzoxylysine)-poly(hydroxypropylglutamine) : KcEp.

On a préparé des copolymères KcEp de différentes compositions (tableau II) à partir de copolymères KcEb, par action de l'amino propanol à 60°C en solution dans le dioxane (voir Biopolymers, 3, 625 (1965), et 9, 717 (1970)).

Par la même méthode, on obtient : à partir de copolymères A.Eb. des copolymères polyalanine-poly(hydroxypropylglutamine) (A.Ep.) à partir des copolymères M.Eb. des copolymères polyméthionine-poly(hydroxypropylglutamine) (M.Ep.), et à partir de copolymères F.Eb. des copolymères polyphénylalanine-poly(hydroxypropylglutamine) (F.Ep.).

3) Copolymères poly(carbobenzoxylysine)-poly(hydroxyéthylglutamine) : KcEe.

On a obtenu des copolymères KcEe (tableau II) à partir de copolymères KcEb par action de l'éthanolamine à 60°C en solution dans le dioxane.

Par la même méthode, on obtient : à partir de copolymères A.Eb des copolymères polyalanine-poly(hydroxyéthylglutamine) (A.Ee), à partir de copolymères M.Eb. des copolymères polyméthionine-poly(hydroxyéthylglutamine) (M.Ee), et à partir de copolymères F.Eb des copolymères polyphénylalanine-poly(hydroxyéthylglutamine) (F.Ee).

4) Copolymères poly(phénylalanine)-poly(acide glutamique) : FE

On a obtenu des copolymères FE (tableau II) à partir des copolymères FEb par action de HBr sur ces copolymères à température ambiante (voir J. Am. Chem. Soc., 80, 4631 (1958)).

- 5 Par la même méthode, on obtient par exemple : à partir de copolymères A.Eb des copolymères polyalanine-poly-(acide glutamique) (A.E.), à partir de copolymères M.Eb des copolymères polyméthionine-poly(acide glutamique) (M.E.), à partir de copolymères A.Db des copolymères polyalanine-poly-
10 (acide aspartique) (A.D.), à partir de copolymères M.Db. des copolymères polyméthionine-poly(acide aspartique) (M.D.), et à partir des copolymères F.Db. des copolymères polyphénylalanine-poly(acide aspartique) (F.D.).

5) Copolymères possédant une séquence polysarcosine (Sa).

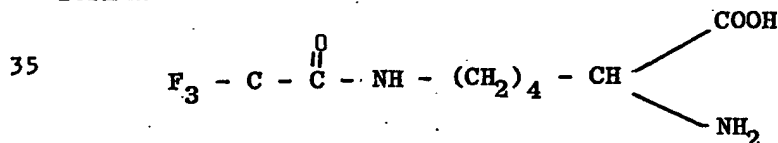
- 15 On a préparé sept types de copolymères possédant une séquence hydrophile de polysarcosine; copolymère poly-(trifluoroacétyllysine)-poly-sarcosine : KtSa; copolymères poly(carbobenzoxyllysine)-polysarcosine : KcSa; copolymères poly(glutamate de benzyle ou méthyle)-polysarcosine : EbSa
20 et EmSa; copolymères polyphénylalanine-polysarcosine : FSa, copolymères polyalanine-polysarcosine : A.Sa; et copolymères polyméthionine-polysarcosine : M.Sa.

- Pour synthétiser ces copolymères, on a procédé comme dans le cas des copolymères possédant deux séquences
25 poly-peptidiques hydrophobes, car la sarcosine ne nécessite pas de déblocage de sa chaîne latérale.

- L'invention est décrite plus en détails dans l'exemple illustratif concret ci-après, relatif à une synthèse d'un copolymère amphipatique poly(trifluoro-acétyllysine)-
30 polysarcosine (Kt.Sa).

1. Préparation des monomères.

La ξ N-trifluoroacétyl-L-lysine (TFA-lysine) de formule :



est préparée à partir de L-lysine et de trifluorothiolacétate

d'éthyle $\text{CF}_3 - \text{CO} - \text{S} - \text{C}_2\text{H}_5$ (J. Am. Chem. Soc., 77, p. 2779, (1955)), le $\text{CF}_3 - \text{CO} - \text{S} - \text{C}_2\text{H}_5$ est lui-même préparé à partir de mercaptoéthanol et d'anhydride trifluoroacétique (J. Am. Chem. Soc., 74, p. 4005 (1952)).

- 5 La sarcosine de formule : $\text{CH}_3 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ est un produit qu'on trouve commercialisé, par exemple, par la Société Fluka.

2. Préparation des NCA.

- 10 Les N-carboxy-anhydrides d'acides aminés (NCA) sont préparés par action du phosgène COCl_2 selon la méthode mise au point par W.D. Fuller et al. (Biopolymers, 15, 1869 (1976)) à cette différence près qu'on utilise le phosgène en solution dans le THF et non dans le benzène.

3. Polymérisation de la première séquence.

- 15 On effectue la polymérisation à la température ambiante (20°C) environ dans le N,N-diméthylformamide (DMF) en ajoutant comme amorceur de polymérisation une amine primaire, la n-hexylamine en quantité telle que le rapport molaire du NCA par rapport à l'amine soit égal au degré de polymérisation 20 désiré.

Par exemple, si l'on veut un degré de polymérisation (DP) de 50, pour 27 g de NCA de TFA-lysine (0,1 mole) dissous dans 300 ml de DMF, on ajoute 2 ml de solution de n-hexylamine N dans le DMF (soit 0,002 mole) et on laisse polymériser pendant 2 à 3 jours sous agitation.

On récupère la poly-TFA-lysine en la précipitant dans l'eau ou dans l'éther éthylique et on élimine en même temps le NCA de TFA-lysine qui n'aurait pas polymérisé.

- 30 On fractionne la poly-TFA-lysine par précipitation fractionnée en utilisant le DMF comme solvant et l'éther éthylique ou de préférence l'eau comme précipitant.

La poly-TFA-lysine est soluble notamment dans le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, le trifluoroéthanol, l'acide dichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, le DMF, 35 mais est insoluble dans l'eau, l'éther, l'éther de pétrole.

4. Copolymérisation.

La copolymérisation est réalisée en solution dans le DMF, à température ambiante. A la quantité de poly-TFA-lysine dissoute dans le DMF, on ajoute la quantité de NCA de

sarcosine calculée de façon à obtenir la composition désirée pour le copolypeptide.

Par exemple, pour obtenir un copolymère de composition 50/50, à 10 g de poly-TFA-lysine dissoute dans 200 ml de DMF on ajoute 16,2 g de NCA de sarcosine et on laisse polymériser 2 à 3 jours sous agitation.

On récupère le copolypeptide par précipitation à l'éther. On élimine ensuite les homopolymères éventuellement formés : l'homopolysarcosine est éliminée par précipitation à l'acétone et l'homopoly-TFA-lysine est éliminée par précipitation à l'eau.

La polysarcosine est soluble dans l'eau, le DMF, le méthanol et l'éthanol, mais est insoluble dans l'acétone, l'éther, le chloroforme.

Le copolypeptide KtSa est soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

Si on le désire, on caractérise les copolymères :

- en mesurant leur masse moléculaire en nombre par osmométrie dans l'acétone à 20°C,

- en déterminant leur composition par mesure du pouvoir rotatoire dans l'acide dichloroacétique, par rapport au pouvoir rotatoire de chacun des polymères concernés. Il faut noter que les homopolymères qui, comme la polysarcosine, n'ont pas de carbone asymétrique ont un pouvoir rotatoire nul.

L'invention a également pour objet l'application des copolymères peptidiques amphipatiques pour la réalisation d'émulsions ou de microémulsions.

En effet, des études du pouvoir émulsifiant de ces copolymères (résumées ci-après) ont montré que ces produits donnent facilement des émulsions très stables, et cela même par des teneurs en copolymères aussi faibles qu'environ 1 %. De plus, lorsque la séquence hydrophile de ces copolymères est une séquence de polysarcosine ou analogue, on obtient des microémulsions sans avoir à ajouter de co-tensioactif (ou co-agent de surface) et pour des quantités de copolymère très faibles (de 0,5 à 1 % environ). De telles microémulsions n'avaient jamais pu être obtenues antérieurement, aussi bien avec des agents de surface classiques qu'avec des agents de surface polymères.

L'invention a donc en outre pour objet des micro-émulsions de milieux non miscibles, renfermant avantageusement à raison d'environ 0,5 à 1 % en poids, au moins un copolymère peptidique amphipatique dont l'une des séquences polymères est composée de polysarcosine ou d'un analogue de la polysarcosine.

Pour établir le pouvoir émulsifiant des copolymères selon l'invention, on a procédé comme suit :

On a recherché des couples de solvants non miscibles sélectifs des deux types de séquences de ces copolymères; on a essayé de les émulsionner, en présence de copolymères, par agitation, et on a étudié le type et la stabilité des émulsions obtenues, par la méthode des colorants sélectifs, la méthode des dilutions, la conductivité électrique, la cryo-

fracture et la microscopie électronique.

Copolymères possédant une séquence hydrophile et une séquence hydrophobe.

Il convient de diviser ces copolymères en deux catégories, suivant qu'ils sont obtenus à partir des copolymères possédant deux séquences hydrophobes ou qu'ils sont synthétisés directement.

1. Copolymères amphipatiques obtenus à partir de copolymères hydrophobes.

A cette catégorie appartiennent les copolymères KEb, KF, KcEp, KcEe et FE et leur pouvoir émulsifiant a été étudié par le système eau/toluène.

Le type et la stabilité des émulsions ont été déterminés par la méthode des colorants (mélange de rouge Soudan soluble dans le toluène et de vert Malachite soluble dans l'eau), la méthode des dilutions et la conductivité électrique (solution aqueuse N/1000 de KCl). Suivant la nature des séquences et la composition des copolymères, on observe des émulsions stables (plus d'un mois) : H/E ou E/H ou les deux types d'émulsions (voir tableau II). L'examen du tableau II montre que de longues séquences hydrophiles (K, Ep, Ee, E) favorisent la stabilité des émulsions H/E.

Lorsqu'un copolymère présente les deux types d'émulsions (H/E et E/H), le point d'inversion s'obtient facilement par mesure de la conductivité de l'émulsion, et le point

d'inversion de l'émulsion dépend peu de la concentration en polymère.

Les copolymères amphipatiques AD, AE, AEe, AEp et AK, MD, ME, MEe, MEp et MK, FD, FEe et FEp, EmK, KcD et KcE 5 ont un comportement analogue.

2. Copolymères amphipatiques obtenus par synthèse directe.

Ce sont les copolymères amphipatiques possédant une séquence hydrophile de polysarcosine ou analogue, à savoir par exemple les copolymères : polytrifluoroacétyllysine-poly-sarcosine (KtSa), polycarbobenzoxyllysine-polysarcosine (KcSa), poly(glutamate de benzyle ou méthyle)-polysarcosine (EbSa ou EmSa), polyphénylalanine-polysarcosine (FSa), poly-alanine-polysarcosine (ASa) et polyméthionine-poly-sarcosine 15 (MSa). Pour illustrer leur comportement, on va prendre l'exemple des copolymères KtSa.

Exemple des copolymères polytrifluoroacétyllysine-polysarcosine : KtSa.

Le toluène étant un assez mauvais solvant de la 20 polytrifluoroacétyllysine (Kt), on a utilisé pour étudier le pouvoir émulsifiant des copolymères KtSa le système eau/acétate d'éthyle.

Un copolymère KtSa de masse moléculaire et de composition fixée donne un seul type d'émulsion H/E ou E/H (voir 25 tableau III plus loin). Une forte teneur en polysarcosine favorise les émulsions H/E, tandis qu'une forte teneur en polytrifluoroacétyllysine favorise au contraire les émulsions E/H (voir tableau III).

Les copolymères KtSa sont très intéressants, car 30 ils donnent, sans addition de co-tensioactif (ou co-agent de surface) et pour de faibles teneurs en copolymère (0,5 à 1 %) des microémulsions dans un large domaine de compositions des mélanges eau/acétate d'éthyle. Par exemple, le copolymère KtSa 21 donne des microémulsions pour des teneurs en acétate 35 d'éthyle comprises entre 25 et 65 % et le copolymère KtSa 23 donne des microémulsions pour des teneurs en acétate d'éthyle comprises entre 11 et 32 %. Les microémulsions ont été visualisées par cryofracture et microscopie électronique et leur diamètre a été mesuré, il varie de 11 à 15 nm selon la teneur

en acétate d'éthyle de la microémulsion.

Pour obtenir les microémulsions, on procède de la manière suivante : on mélange l'eau, l'acétate d'éthyle et le copolypeptide (0,5 à 1 %) et on agite avec un agitateur magnétique; on met à l'étuve à une température comprise entre 50 et 80°C et on agite de temps en temps ; la microémulsion se forme lentement et la durée de formation (de quelques heures à quelques jours) dépend à la fois de la température et de la composition du mélange eau/acétate d'éthyle. Si l'on a ajouté plus de copolymère que la quantité nécessaire à la formation de la microémulsion, il se forme un dépôt de copolymère, que l'on élimine par centrifugation et on obtient une microémulsion absolument limpide.

Les copolymères selon l'invention peuvent trouver une application comme agents émulsifiants dans des domaines très divers, par exemple dans l'industrie cosmétique (crèmes hydratantes, crèmes antirides, vernis, dissolvants de vernis, etc...), dans l'industrie alimentaire (moutardes, mayonnaises, etc...) et dans l'industrie pétrolière (additifs pour huiles, récupération assistée de pétrole), entre autres.

TABLEAU I

Nomenclature des séquences des copolymères

Dési- gnation:	Nom de la séquence	Formule de la chaîne latérale
25 Eb	:Poly(glutamate de benzyle)	$-(CH_2)_2-COO-CH_2-C_6H_5$
Ep	:Poly(hydroxypropyl glutamine)	$-(CH_2)_2-CO-NH-(CH_2)_3OH$
Ee	:Poly(hydroxyéthyl glutamine)	$-(CH_2)_2-CO-NH-(CH_2)_2OH$
E	:Poly(acide glutamique)	$-(CH_2)_2-COOH$
30 Kt	:Poly(trifluoroacétyl-lysine):	$-(CH_2)_4-NH-CO-CF_3$
Kc	:Poly(carbobenzoxyl-lysine)	$-(CH_2)_4-NH-COO-CH_2-C_6H_5$
K	:Polylysine	$-(CH_2)_4-NH_2$
F	:Poly(phényl-alanine)	$-(CH_2)-C_6H_5$
35 Em	:Poly(glutamate de méthyle)	$-(CH_2)_2-COO-CH_3$
A	:Polyalanine	$-CH_3$
M	:Polyméthionine	$-(CH_2)_2-S-CH_3$
S	:Polysérine	$-CH_2-OH$

TABLEAU I (suite)

Nomenclature des séquences des copolymères

Désignation :	Nom de la séquence :	Formule de la chaîne latérale :
5 T	:Polythréonine	: $-\text{CH}-\text{OH}$
	:	: $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$
DEb	:Poly(aspartate de benzyle)	: $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
D	:Poly(acide aspartique)	: $-\text{CH}_2-\text{COOH}$
10 Sa	:Polysarcosine (+)	:
(+)	Polysarcosine $(-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO})_n$	
	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

TABLEAU II

15 Caractéristiques de quelques copolymères possédant une séquence polypeptidique hydrophile et une séquence polypeptidique hydrophobe et types d'émulsions obtenues avec le système eau/toluène.

Copolymères	DP ⁺	Type d'émulsion
20 KEb 1	100-100	H/E
KEb 2	67-130	E/H
KEb 3	100-100	H/E
Keb 4	133- 67	H/E
KcEp 1	100-100	H/E et E/H
25 KcEp 2	100-230	H/E
KcEe 2	100-230	H/E
FE 1	100-100	H/E

⁺ DP = Degré de polymérisation en nombre de séquences.

TABLEAU III

30 Caractéristiques de quelques copolymères polytrifluoroacétyl-lysine-polysarcosine (KtSa) donnant des microémulsions.

Copolymère	% de Kt	Type d'émulsion
KtSa 25	27,7	H/E
KtSa 1	55,6	H/E
35 KtSa 21	57,4	H/E
KtSa 22	68	E/H
KtSa 23	73	E/H

REVENDEICATIONS

1. Copolymères peptidiques, caractérisés en ce qu'ils sont amphipatiques et se présentent sous une forme biséquencée comprenant une séquence polypeptidique hydrophobe et une séquence polypeptidique hydrophile.

2. Copolymères peptidiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent une faible polydispersité tant en masse qu'en composition.

3. Copolymères peptidiques selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que la séquence hydrophobe a un degré de polymérisation d'au moins 15 à 20 unités monomères environ.

4. Copolymères peptidiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la séquence hydrophile est composée de polysarcosine.

5. Procédé de préparation de copolymères peptidiques séquencés, caractérisé en ce que :

- on polymérise d'abord, en présence d'un initiateur de type amine primaire ou secondaire, le N-carboxy-anhydride de l'acide aminé de l'une des séquences,

- on élimine le N-carboxy-anhydride non polymérisé,

- on ajoute au polymère du premier acide aminé ainsi formé le N-carboxy-anhydride du second acide aminé, correspondant à la seconde séquence ou à la forme hydrophobe de celle-ci, et on polymérise, et

- si nécessaire, on élimine les homopolymères éventuels et/ou on débloque la chaîne latérale de l'une des séquences hydrophobes pour la rendre hydrophile.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on obtient directement la séquence hydrophile à partir du N-carboxy-anhydride de la sarcosine.

7. Application des copolymères peptidiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à la réalisation d'émulsions ou de microémulsions.

8. Emulsions de milieux non-miscibles, caractérisées en ce qu'elles comprennent, de préférence à raison d'environ 0,5 à 1 % en poids par rapport au volume total des milieux non miscibles, au moins un copolymère peptidique amphipatique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

9. Microémulsions de milieux non miscibles, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un copolymère selon la revendication 4.

10. Microémulsions selon la revendication 9, caractérisées en ce qu'elles comprennent d'environ 0,5 à 1 % en poids dudit copolymère par rapport au volume total des milieux non miscibles.